

PCT/JP 2004/008710

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

05. 7. 2004

REC'D 26 AUG 2004

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 3 年 6 月 2 0 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 1 7 6 9 6 5
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 1 7 6 9 6 5]

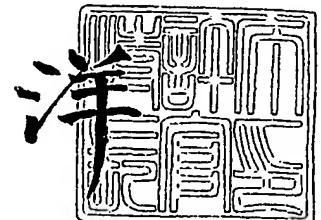
出 願 人
Applicant(s): 小林製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 8 月 1 2 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 7 1 9 5 5



【書類名】 特許願
【整理番号】 3562003JP
【提出日】 平成15年 6月20日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 31/4415
A61K 47/38
A61P 27/02

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府茨木市豊川一丁目 3 0 番 3 号 小林製薬株式会社
中央研究所内

【氏名】 松井 優香

【特許出願人】

【識別番号】 000186588

【氏名又は名称】 小林製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100065215

【弁理士】

【氏名又は名称】 三枝 英二

【電話番号】 06-6203-0941

【選任した代理人】

【識別番号】 100076510

【弁理士】

【氏名又は名称】 掛樋 悠路

【選任した代理人】

【識別番号】 100086427

【弁理士】

【氏名又は名称】 小原 健志



【選任した代理人】

【識別番号】 100099988

【弁理士】

【氏名又は名称】 斎藤 健治

【選任した代理人】

【識別番号】 100105821

【弁理士】

【氏名又は名称】 藤井 淳

【選任した代理人】

【識別番号】 100099911

【弁理士】

【氏名又は名称】 関 仁士

【選任した代理人】

【識別番号】 100108084

【弁理士】

【氏名又は名称】 中野 睦子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 001616

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9709352

【プルーフの要否】 要



【書類名】 明細書

【発明の名称】 眼科用組成物

【特許請求の範囲】

【請求項1】 塩酸ピリドキシン、コンドロイチン硫酸塩及びセルロース系高分子化合物を含有する眼科用組成物。

【請求項2】 セルロース系高分子化合物が、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースより選択される少なくとも1種である請求項1に記載する眼科用組成物。

【請求項3】 塩酸ピリドキシンを含有する眼科用組成物において、コンドロイチン硫酸塩及びセルロース系高分子化合物を配合することを特徴とする、塩酸ピリドキシンを含有する眼科用組成物の眼への刺激性軽減方法。

【請求項4】 セルロース系高分子化合物が、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースより選択される少なくとも1種である請求項3に記載する刺激性軽減方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は眼科用組成物に関する。より詳細には、本発明は塩酸ピリドキシンを含む眼科用組成物について、眼に対する刺激性を軽減した眼科用組成物に関する。さらに本発明は塩酸ピリドキシンを含む眼科用組成物についてその眼に対する刺激性を軽減する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

眼科領域に使用される医薬品の開発には、その薬効に加えて常に眼粘膜に対する刺激性や不快感を考慮しなくてはならない。このため、従来より眼科用組成物に使用される各種の有効成分について、その刺激性を解消もしくは軽減・緩和するための方法が種々提案されている。

【0003】

例えば、特許文献1には抗アレルギー剤として使用されるセチリジンの眼や鼻

等の粘膜への刺激性をシクロスポリン類で緩和する方法；特許文献2には抗炎症剤として使用される2-(2-フルオロ-4-ビフェニル)プロピオン酸の眼に対する刺激性を、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びコンドロイチン硫酸ナトリウムの1種または2種以上を0.01～2%配合し、pH 5～8に調整した組成物とすることによって緩和する方法；特許文献3及び4には眼圧降下剤または緑内障治療剤として使用される2-アセチル-1-(2-ヒドロキシ-8-イソプロピルアミノプロポキシ)ベンゾフランの眼に対する刺激性を、(A)塩化ベンザルコニウムまたは塩化ベンゼトニウムを0.001～0.1%、並びに(B)ポリビニルアルコール、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース及びヒドロキシエチルセルロースの少なくとも1種を0.02～2w/v%、またはヒドロキシプロピルメチルセルロースを0.01～1w/v%配合し、pH 5～8に調整した組成物とすることによって緩和する方法；並びに、特許文献5には、清涼剤として使用されるエタノールなどの低級アルコールの眼に対する刺激性を、マンニトール、キシリトール、グルコース、及びマルトースなどの糖類を配合することによって緩和する方法がそれぞれ記載されている。

【0004】

このように、刺激性成分の種類は多様であり、その種類に応じて種々異なる刺激解消若しくは軽減・緩和方法が検討され、提案されているのが実情である。

【0005】

【特許文献1】 特開平6-239748号公報

【0006】

【特許文献2】 特開昭57-102817号公報

【0007】

【特許文献3】 特開昭56-39013号公報

【0008】

【特許文献4】 特開昭57-16817号公報

【0009】

【特許文献5】 特開2001-261578号公報

【0010】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、眼精疲労緩和効果を期待して眼科用医薬組成物において多用されている塩酸ピリドキシンについて、その眼への刺激性ないしは不快感を軽減する方法、並びに該方法によって眼への刺激性が軽減されてなる眼科用組成物を提供することを目的とする。

【0011】


【課題を解決するための手段】

本発明者らは、眼精疲労緩和作用を有する眼科用組成物の開発を目指して研究していたところ、眼精疲労緩和作用を有する有効成分として塩酸ピリドキシンを配合した眼科用組成物に眼粘膜に対する不快な刺激性があることを知見した。そこで、かかる問題を解決して上記所望の眼科用組成物を得るべく日夜鋭意研究を重ねたところ、塩酸ピリドキシンに加えてコンドロイチン硫酸塩とセルロース系高分子化合物を併用して眼科用組成物を調製すると、塩酸ピリドキシンに由来する刺激性が軽減ないしは解消されて、不快な刺激感がなく、眼精疲労緩和作用を有する眼科用組成物が調製できることを見いだした。さらに不快な刺激性の軽減乃至解消効果によって、塩酸ピリドキシンを多量に配合することができるようになり、その結果優れた眼精疲労緩和作用を有する眼科用組成物を提供することが可能になった。本発明はかかる知見に基づいて完成したものである。

【0012】

すなわち、本発明は下記に掲げるものである：

- 項1．塩酸ピリドキシン、コンドロイチン硫酸塩及びセルロース系高分子化合物を含有する眼科用組成物。
- 項2．セルロース系高分子化合物が、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースより選択される少なくとも1種である項1に記載する眼科用組成物。
- 項3．塩酸ピリドキシンを含有する眼科用組成物において、コンドロイチン硫酸塩及びセルロース系高分子化合物を組み合わせて配合することを特徴とする、塩酸ピリドキシンを含有する眼科用組成物の眼に対する刺激性軽減方法。



項 4. セルロース系高分子化合物が、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースより選択される少なくとも 1 種である項 3 に記載する刺激性軽減方法。

【0013】

【発明の実施の形態】

(1) 眼科用組成物

本発明の眼科用組成物は、塩酸ピリドキシンを有効成分として含むものであって、コンドロイチン硫酸塩とセルロース系高分子化合物を併用することによって、上記塩酸ピリドキシンに起因する刺激性が軽減もしくは解消されて、塩酸ピリドキシンに基づいて優れた眼精疲労緩和効果を発揮するとともに良好な使用感を有する眼科用組成物が提供できるという効果を備えるものである。

【0014】

本発明で使用されるコンドロイチン硫酸塩は、コンドロイチン硫酸の薬学的に許容される塩であれば特に制限されないが、通常はコンドロイチン硫酸ナトリウムを挙げることができる。眼科用組成物に使用される当該コンドロイチン硫酸塩の配合割合は、本発明の効果を有する限り特に制限されないが、眼科用組成物 10w/v% 中、0.001w/v% 以上、好ましくは 0.001~0.5w/v%、より好ましくは 0.005~0.5w/v% の範囲を例示することができる。また、眼科用組成物に配合される塩酸ピリドキシンに対する割合としては、塩酸ピリドキシン 1 重量部に対して、0.01~2000 重量部、好ましくは 0.05~2000 重量部、より好ましくは 0.05~500 重量部を挙げることができる。

【0015】

また本発明で使用されるセルロース系高分子化合物としては、具体的には、メチルセルロース、エチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースなどのアルキルセルロース；ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのヒドロキシアルキルセルロースを挙げることができる。好ましくはメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはヒドロキシエチルセルロースであり、より好ましくはメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメ



チルセルロースである。これらは1種単独で使用してもよいし、また2種以上を任意に組み合わせて使用することもできる。

【0016】

眼科用組成物に使用される当該セルロース系高分子化合物の配合割合は、本発明の効果を有する限り特に制限されない。通常、使用するセルロース系高分子化合物の種類によっても異なるため一様に定めることはできないが、眼科用組成物 100w/v% 中、0.01~10w/v%、好ましくは0.01~5w/v%、より好ましくは0.05~5w/v%の範囲を基準として適宜選択調整することができる。また、眼科用組成物に配合される塩酸ピリドキシンに対する割合としては、塩酸ピリドキシン 1 重量部に対して、0.1~10000重量部、好ましくは0.1~5000重量部、より好ましくは0.1~200重量部である。さらに、眼科用組成物に配合されるコンドロイチン硫酸塩 1 重量部に対するセルロース系高分子化合物の割合が、0.02~10000重量部、好ましくは0.02~5000重量部、より好ましくは0.02~1000重量部となるように適宜調整することが望ましい。

【0017】

本発明の眼科用組成物の塩酸ピリドキシンの濃度は、組成物の用途（医薬用とまたはその他の用途の別）、改善したい眼精疲労の程度によって種々異なるものの、通常0.001w/v%以上、好ましくは0.001~1w/v%、より好ましくは0.001~0.1w/v%である。

【0018】

本発明の眼科用組成物は、通常眼科適用に許容される pH 範囲に調整されてなることが好ましい。具体的には pH 4~9 の範囲、好ましくは pH 5~8、より好ましくは pH 5.5~8 である。

【0019】

また本発明の眼科用組成物は、通常眼科適用に許容される浸透圧に調整されてなることが好ましい。具体的には 0.5~5 圧比の範囲になるように調整されることが好ましいが、より好ましくは 0.8~2 圧比の範囲である。なお、浸透圧の調整は、例えば点眼剤の調整に通常採用される方法を同様に使用することができる。



【0020】

本発明の眼科用組成物は、本発明の効果を損なわない限り、塩酸ピリドキシン以外の眼精疲労緩和作用を有する成分を配合してもよいし、また眼科領域に使用される別の薬効成分を適宜配合することができる。

【0021】


かかる薬効成分としては、制限されないが、充血除去剤（例えば、塩酸ナファゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸フェニレフリン、塩酸エピネフィリンなど）、消炎・収斂剤（例えば、メチル硫酸ネオスチグミン、 ϵ -アミノカプロン酸、アラントイン、塩化ベルベリン、硫酸亜鉛、塩化リゾチーム、アズレンスルホン酸ナトリウム、グリチルリチン酸二カリウムなど）、抗アレルギー剤（塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸イソペンジル、マレイン酸クロルフェニラミン、クロモグリク酸ナトリウムなど）、塩酸ピリドキシン以外のビタミン類（例えば、ビタミンB2、ビタミンB12、ビタミンA、ビタミンE、パントテン酸カルシウムなど）、アミノ酸類（L-アスパラギン酸カリウム、L-アスパラギン酸マグネシウム、アミノエチルスルホン酸等）、サルファ剤（例えば、スルファメトキサゾール、スルフイソキサゾール、スルフイソミジンナトリウムなど）、殺菌剤（イオウ、イソプロピルメチルフェノール、ヒノキチオールなど）、局所麻酔剤（リドカイン、塩酸リドカイン、塩酸プロカイン、塩酸ジブカインなど）、無機塩類（例えば、塩化カリウム、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなど）、粘稠剤（ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、ヒアルロン酸、ブドウ糖など）などを制限なく例示することができる。

【0022】

また本発明の眼科用組成物は、本発明の効果を妨げない範囲で、上記必須成分の他に、通常眼科用組成物に使用される各種の添加剤（例えば、溶解補助剤、等張化剤、安定化剤、キレート剤、pH調整剤、清涼化剤、保存剤、粘稠剤）や担体（例えば、緩衝剤、軟膏基材）を配合することができる。

【0023】

例えば溶解補助剤としてはポリエチレングリコールやプロピレングリコール等；等張化剤としては塩化ナトリウム、塩化カリウム、ソルビトール、マンニトール



ル及びグリセリン等；安定化剤としてはエデト酸ナトリウム、シクロデキストリン、亜硫酸塩、クエン酸またはその塩等；キレート剤としてはエデト酸ナトリウムやクエン酸ナトリウム等；pH調整剤としては塩酸、クエン酸またはその塩、ホウ酸またはその塩、リン酸またはその塩、酢酸またはその塩、酒石酸またはその塩、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム等；清涼化剤としてはメントール、カンフル、ボルネオール、ゲラニオール、シネオール、リモネン、オイゲノールなどのモノテルペノイド化合物、またはハッカ油、ベルガモット油、ユーカリ油、ウイキョウ油、クールミントなど；保存剤としてはパラオキシ安息香酸エステル類、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノールなど；さらに粘稠剤としてはポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、ヒアルロン酸、ブドウ糖などをそれぞれ例示することができる。

【0024】

また、緩衝剤としては、リン酸またはその塩（例えばリン酸一水素ナトリウム等）、ホウ酸またはその塩（例えばほう砂等）、クエン酸またはその塩（例えばクエン酸ナトリウム等）、酒石酸またはその塩（例えば酒石酸ナトリウム等）、グルコン酸またはその塩（例えばグルコン酸ナトリウムなど）、酢酸またはその塩（例えば酢酸ナトリウムなど）、各種のアミノ酸などを例示することができる。

【0025】

また例えば眼軟膏に使用される基材としては、白色ワセリン、流動パラフィン、カルボキシメチルセルロース、マクロゴール、カルボキシビニルポリマーなどを例示することができる。

【0026】

これらの組成物は、眼科用の組成物として一般的に使用されるあらゆる製剤形態を有することができる。かかる製剤形態としては、例えば水溶液、懸濁液、乳液、ゲル状物、及び軟膏等を挙げることができる。また使用形態も特に制限されず、点眼剤（コンタクト用の点眼剤を含む）、眼軟膏剤、または洗眼液のいずれの形態であってもよい。また、本発明の組成物を凍結乾燥等の処理によって固形化後、粉末剤、顆粒剤または錠剤などの固形製剤の形態に調製し、使用に際して



精製水で溶解等して用いる、ドライ形態の用時調製型の製剤であってもよい。

【0027】

なお、本発明の眼科用組成物の調製方法は、特に制限されるものではなく、眼科用組成物の常法に従うことができる。例えば、上記各成分を滅菌精製水やイオン交換水などの水、または当該水とエタノール等の低級アルコールとの混合溶媒等に溶解させた後、適宜 pH 調整剤や等張化剤などを用いて、好ましい pH または浸透圧になるように調整することによって得ることができる。

【0028】

本発明の眼科組成物は、例えば成人に適用する場合であって点眼剤として用いる場合には、これを 1 日 3～6 回程度、1 回に 1～数滴の点眼で投与することが好ましい。

【0029】

【発明の効果】

本発明の眼科用組成物は、塩酸ピリドキシンを有効成分として含むことによって眼精疲労緩和効果を有するとともに、コンドロイチン硫酸塩及びセルロース系高分子化合物を組み合わせる含有することによって塩酸ピリドキシンの眼に対する刺激性が軽減ないし解消されてなるものである。ゆえに、本発明によれば、眼精疲労緩和効果とともに使用感の良好な眼科用組成物を提供することができる。さらに、本発明によれば、塩酸ピリドキシンの眼に対する刺激性を解消し、また軽減するための方法を提供することができる。

【0030】

【実施例】

以下、本発明を実施例及び比較例によって更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例などによって何ら制限されるものではない。

【0031】

実施例 1～2、比較例 1～6、対照例

表 1 に示す処方点眼剤を調製し（実施例 1～2、比較例 1～6、対照例）、眼に滴下した際の刺激性について評価した。調整した点眼剤の粘度は、B 型粘度計で 20℃ の条件で測定して求めた値である。

【0032】

眼に対する刺激性の評価は、成人男女10名のモニターによる官能試験によって行った。なお、眼に対する刺激性は、モニター各人に各処方点眼剤について下記の基準に従って得点を付けてもらい、そのスコア合計から評価した。

【0033】

＜刺激緩和評価＞

| | |
|----------------------|-------|
| 全く刺激を感じない | 10点 |
| あまり刺激を感じない | 5点 |
| どちらともいえない | 0点 |
| やや刺激を感じる | -5点 |
| 刺激を感じる | -10点。 |

【0034】

結果を表1に併せて示す。

【0035】

【表1】

| 配合量 (mg/100ml) | | | | | | | | | | |
|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|
| | 実施例 1 | 実施例 2 | 比較例 1 | 比較例 2 | 比較例 3 | 比較例 4 | 比較例 5 | 比較例 6 | 対照例 | |
| 塩酸ピリドキシン | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| HPMC | 300 | - | 300 | - | 300 | 500 | - | 300 | - | - |
| メチルセルロース | - | 300 | - | - | 500 | - | - | 100 | - | - |
| コンドイチン硫酸 Na | 500 | 500 | - | 500 | - | - | 800 | - | - | - |
| マレイン酸クロルフェニラミン | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| ホウ酸 | 600 | 600 | 600 | 600 | 600 | 600 | 600 | 600 | 600 | 600 |
| グリセリン | 1750 | 1750 | 1750 | 1750 | 1750 | 1750 | 1750 | 1750 | 1750 | 1750 |
| 塩化ベンザルコニウム | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| エデト酸 2Na | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| ポリソルベート 80 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 水酸化 Na (pH 調整剤) | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 |
| pH | 5.7 | 5.7 | 5.7 | 5.7 | 5.7 | 5.7 | 5.7 | 5.7 | 5.7 | 5.7 |
| 粘度(cP) | 11.1 | 10.2 | 8.67 | 1.81 | 124 | 25.6 | 2.28 | 14.0 | 1.16 | 1.16 |
| 眼に対する刺激性 | 100 | 80 | -60 | -60 | -45 | -55 | -55 | -40 | -70 | -70 |

【0036】

なお、表中、「HPMC」はヒドロキシプロピルメチルセルロースを意味する

。表1に示すように、塩酸ピリドキシンの眼に対する刺激性（対照例）は、セルロース系高分子化合物とコンドロイチン硫酸ナトリウムを併用することによって顕著に軽減もしくは解消することがわかった（実施例1及び2）。またこの効果は、セルロース系高分子化合物とコンドロイチン硫酸ナトリウムの併用により初めて得られるものであり、セルロース系高分子化合物の単独使用（比較例1及び4）もしくは併用（比較例3及び6）、並びにコンドロイチン硫酸ナトリウムの単独使用（比較例2及び5）では一切効果が認められなかった。さらに、表1で示す比較例1と4、比較例2と5及び比較例3と6の結果から、眼科用組成物の粘度は塩酸ピリドキシンの眼に対する刺激性の緩和に影響を与えないことがわかる。

【0037】

実施例3

下記の処方に従って、軟膏状の眼科用組成物（軟膏剤）を調製した。

【0038】

| | | |
|---------------|------|----------|
| 塩酸ピリドキシン | 100 | mg |
| HPMC | 500 | |
| コンドロイチン硫酸Na | 500 | |
| クロモグリク酸Na | 1000 | |
| カルボキシメチルセルロース | 4000 | |
| グリセリン | 2660 | |
| 塩化ベンザルコニウム | 5 | |
| ポリソルベート80 | 20 | |
| 水酸化ナトリウム | 適量 | (pH 5.7) |
| 滅菌精製水 | 残部 | |
| 合計 | 100 | mL。 |

【0039】

実施例4

下記の処方に従って、洗眼剤を調製した。

【0040】



| | |
|---------------|-------------|
| 塩酸ピリドキシン | 5 mg |
| HPMC | 1000 |
| コンドロイチン硫酸Na | 50 |
| グリチルリチン酸二カリウム | 5 |
| ホウ酸 | 1000 |
| 塩化ベンザルコニウム | 5 |
| エデト酸二ナトリウム | 5 |
| ポリソルベート80 | 20 |
| 水酸化ナトリウム | 適量 (pH 5.7) |
| 滅菌精製水 | 残 部 |
| 合 計 | 100 mL。 |


【0041】

実施例 5

下記の処方に従って、点眼剤を調製した。

【0042】

| | |
|----------------|-------------|
| 塩酸ピリドキシン | 50 mg |
| HPMC | 300 |
| コンドロイチン硫酸Na | 500 |
| マレイン酸クロルフェニラミン | 15 |
| ホウ酸 | 600 |
| グリセリン | 1750 |
| 塩化ベンザルコニウム | 2 |
| エデト酸二ナトリウム | 5 |
| ポリソルベート80 | 10 |
| 水酸化ナトリウム | 適量 (pH 5.7) |
| 滅菌精製水 | 残 部 |
| 合 計 | 100 mL。 |



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 塩酸ピリドキシンを必須成分として含む眼科用組成物において、塩酸ピリドキシンに起因する眼への刺激性が軽減ないしは解消されてなる眼科用組成物を提供する。

【解決する手段】 眼科用組成物の調製において、塩酸ピリドキシンに加えて、コンドロイチン硫酸塩とセルロース系高分子化合物を併用して用いる。

【選択図】 なし

特願 2003-176965

ページ: 1/E

出願人履歴情報

識別番号

[000186588]

1. 変更年月日

2002年 4月26日

[変更理由]

住所変更

住所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目3番6号

氏名

小林製薬株式会社